

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **2000-279486**(43)Date of publication of application : **10.10.2000**

(51)Int.Cl.

A61J 1/14**A61J 1/00****B65D 81/20**(21)Application number : **11-273570**(71)Applicant : **OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC**(22)Date of filing : **28.09.1999**(72)Inventor : **SHOJI HIDEKATSU
OKA MINORU
HONDA HIROSHI
YUYAMA KOHEI**

(30)Priority

Priority number : **11022566** Priority date : **29.01.1999** Priority country : **JP****(54) MEDICINE-CONTAINING PLASTIC CONTAINER HOUSING BODY AND PINHOLE
DETECTING AGENT**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pinhole detecting agent which makes a pinhole visually checkable by a change in color tone when a gas barrier property is degraded by the generation of the pinhole in a packaging material of a medicine- containing plastic container housing body and a housing body arranged with this agent.

SOLUTION: This medicine-containing plastic container housing body is the housing body formed by packaging a medicine-containing plastic container with the gas barrier type packaging material and is formed by maintaining a gas atmosphere containing carbon dioxide in the space part between the container and the packaging material and arranging the pinhole detecting agent prepared by impregnating and holding a carrier with an aqueous solution or organic solvent solution containing a pH indicator in the space part. This pinhole detecting agent is used for the housing body described above.

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]It is the accommodation body which packed a plastic container containing drugs with a gas-barrier packing material, A plastic container accommodation body containing drugs having arranged a pin hole detecting agent which makes a carrier come to carry out impregnation maintenance of solution or an organic solvent solution which makes a space part of the above-mentioned container and a packing material a gas atmosphere containing carbon dioxide, and contains a pH indicator in this space part.

[Claim 2]The container accommodation body according to claim 1 whose drugs are bicarbonate containing chemicals.

[Claim 3]The container accommodation body according to claim 1 which is that in which a pin hole detecting agent contains a moisturizer further.

[Claim 4]The container accommodation body according to claim 1 which is that in which a pin hole detecting agent contains a basic compound further.

[Claim 5]The container accommodation body according to claim 1 whose carrier is what is chosen from a filter paper, crystalline cellulose, diatomaceous earth, talc, montmorillonite, bentonite, kaolinite, ethyl cellulose, and starch.

[Claim 6]A pin hole detecting agent for the plastic container accommodation body containing drugs according to claim 1 making a carrier come to carry out impregnation maintenance of solution or an organic solvent solution containing a pH indicator.

[Claim 7]The pin hole detecting agent according to claim 6 which is a thing containing a moisturizer.

[Claim 8]The pin hole detecting agent according to claim 6 which is a thing containing a basic compound.

[Claim 9]The pin hole detecting agent according to claim 6 whose carrier is what is chosen from a filter paper, crystalline cellulose, diatomaceous earth, talc, montmorillonite, bentonite, kaolinite, ethyl cellulose, and starch.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Field of the Invention]the above-mentioned accommodation body for which this invention used the pin hole detecting agent for the accommodation body which packed the plastic container containing a drug solution with the gas-barrier packing material, and this -- in more detail, When a pinhole occurs in the packing material of the above-mentioned accommodation body and GASUBARIA nature disappeared thru/or falls to it, it is related with the above-mentioned accommodation body using the pin hole detecting agent and this which make this visually inspectable easily from the accommodation body outside by a tone change.

[0002]

[Description of the Prior Art]Conventionally, the drug solution containing hydrogencarbonates, such as sodium bicarbonate, is widely used, for example in the drugs field thru/or the therapy field for the purpose, such as correction of acidosis. This drug solution was marketed in the form with which glass ampoule and a vial were filled up chiefly.

[0003]On the other hand, the plastic container used for **** until now, If GASUBARIA nature is low and fills up with and neglects the above-mentioned hydrogencarbonate content drug solution to this, The carbon dioxide emitted from a drug solution leaked out out of the container easily (vaporization, discharge), the bicarbonate content in a drug solution fell gradually, and if drug solution pH rose and charmed in connection with it, there was a serious problem of extinguishing the effect of the drug solution itself. Therefore, the plastic container filled up with this hydrogencarbonate content drug solution was not put in practical use until now.

[0004]The above-mentioned plastic container is packed with the high packing material of GASUBARIA nature these days, And the method of carbon dioxide replacing the space part of this packing material and a container, and raising the stability of the bicarbonate was indicated (for example, references, such as JP,H5-49675,A, JP,H5-261141,A, and JP,H6-105905,A).

[0005]However, even if it uses such a gas-barrier packing material, during manufacture, when a pinhole etc. occur in a packing material by the shock of the transfer middle class, or contact, often accept, and according to gas-barrier disappearance thru/or a fall of this packing material. If carbon dioxide leaks out, the bicarbonate content in a drug solution falls and drug solution pH rises and charms in connection with it from the inside of a plastic container gradually, the evil to which it falls thru/or deteriorates and the quality of the drug solution itself is invalidated is not avoided.

[0006]Cannot avoid the above-mentioned evil and the danger that the drug solution it could not check pinhole generating of a packing material easily, therefore quality deteriorated or was invalidated will be used especially accidentally, but use of this drug solution, The only expected curative effect is not acquired, and it does not come to accept it, there is concern which causes the manifestation of the side effects by prescribing a drug solution with high pH for the patient, etc., therefore sufficient check needed to be carried out to the utilization time about the above-mentioned pinhole generating etc. in the plastic container accommodation body containing a drug solution like the above.

[0007]As a plastic container accommodation body containing a bicarbonate containing chemical which does not need to perform the above-mentioned check these days, carbon dioxide replaces the space part of a container and a packing material, and. How to accommodate a deoxidant and an oxygen detecting agent in this space part, and to check the fall of the GASUBARIA nature of a packing material by an oxygen detecting agent, That is, instead of the break through of the carbon

dioxide from this space part, the method of detecting and checking the oxygen which trespasses upon this space part is proposed (for example, refer to JP,H8-164185,A).

[0008]However, this method is the method of detecting the oxygen which trespasses upon the above-mentioned space part, and does not detect a break through of the carbon dioxide from this space part directly. Therefore, this space part needed to be beforehand made into the gas atmosphere in which oxygen does not exist substantially. By this method, there was also disadvantage with indispensable concomitant use with a deoxidant and an oxygen detecting agent.

[0009]Also in storage of drugs, such as a drug solution which deteriorates not only by a bicarbonate containing chemical but by oxygen, what is called double packaging technology that packs the container containing drugs with a packing material for the prevention from deterioration of drugs is known. The device to which the space part of a container and a packing material is changed into a deoxidation state also in this package technology is developed (refer to JP,H5-237162,A). However, also in this technology, the actual condition is enclosing the oxygen detecting agent etc. which the management to pinhole generating was not considered but were actually described above.

[0010]

[Problem to be solved by the invention]Therefore, in the above-mentioned conventional plastic container accommodation body containing drugs, the purpose of this invention is to provide the above-mentioned accommodation body provided with the means and this which can detect directly a break through of the carbon dioxide from the space part of the container and packing material which are produced especially by pinhole generating etc.

[0011]In the process in which research is wholeheartedly repeated from the above-mentioned purpose, application-concerned people use before that the bicarbonate concentration in liquid and the amount of carbon dioxide to generate are in balance relation in a closed space, When arranging pH indicator which mixed the liquid containing the bicarbonate, and a pH indicator to the space part of the above-mentioned plastic container accommodation body containing drugs, If a pinhole produces in a packing material and carbon dioxide leaks out, the above-mentioned balance relation will collapse, The bicarbonate concentration in indicator liquid falls and the pH of this liquid rises in connection with this, It found out that the rise of this liquid pH was regarded as a tone change of a pH indicator, and invention concerning the bicarbonate content container packaging body using this pH indicator and this was completed (refer to WO 97/No. 48365).

[0012]If that pH change is checked as a tone change based on having used the same bicarbonate solution as a bicarbonate containing chemical, pH indicator concerning this invention, It was useful as what will check the pH change of the bicarbonate containing chemical itself indirectly, and often reflects the pH change of a drug solution at this point.

[0013]However, since this was made liquid like the bicarbonate containing chemical, in actual use, it is necessary to carry out restoration enclosure at the airtight high small bag made from a plastic, etc., and this needs to be used for the above-mentioned pH indicator, and it has a fault of the following followed on this.

[0014]Namely, while this small bag made from a plastic needs to have the airtightness which can enclose the above-mentioned liquid, According to use of the small bag made from a plastic etc. which need to have carbon dioxide permeability since the function of the indicator itself can fully be exhibited, and satisfy these requirements. The pH change of pH indicator enclosed in it will be considerably late for change of the carbon dioxide gas concentration of the space part of a container and a packing material, and cannot detect pinhole generating promptly.

[0015]And use of pH indicator of the liquefied form enclosed with the above-mentioned small bag made from a carbon dioxide permeability plastic, There was a risk of the desired pH directions effect being lost, or an inner solution beginning to fall and soiling a product by breakage of this small bag by the fall in the time of pinhole generating of this small bag itself, manufacture of the packed body products using this indicator, and a transfer, etc., the pressure in the case of loading, etc., etc. Since this indicator made a GCC acid aqueous solution indispensable, it needed to be kept in the container of GASUBARIA nature so that carbon dioxide might not fall out for the preservation.

[0016] In order to also solve the problem looked at by the above-mentioned pH indicator, as a result of repeating research further wholeheartedly, this invention person, The supporter which made the carrier carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution containing a pH indicator by arranging this to the space part of the plastic container

accommodation body containing drugs. It found out that it was useful as a pin hole detecting agent which enables visual inspection (detection) of the gas-barrier fall of the packing material by pinhole generating etc. promptly, and moreover does not have stored fear, such as drugs and contamination of a product. This detecting agent acquired the knowledge that it was what does not have the troublesomeness of keeping it under carbon dioxide atmosphere in the container of GASUBARIA nature for vaporization prevention of carbon dioxide. This supporter found out that not only a GCC acid content drug solution but it could use as a pin hole detecting agent similarly to the accommodation body of the container which accommodated drugs with a possibility of deteriorating by oxygen, etc. This invention is completed based on these knowledge.

[0017]

[Means for solving problem]According to this invention, it is the accommodation body which packed the plastic container containing drugs with the gas-barrier packing material, The plastic container accommodation body containing drugs having arranged the pin hole detecting agent which makes a carrier come to carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution which makes the space part of the above-mentioned container and a packing material the gas atmosphere containing carbon dioxide, and contains a pH indicator in this space part is provided.

[0018]The above-mentioned container accommodation body whose drugs are sodium bicarbonate solution according to this invention; a pin hole detecting agent, The above-mentioned container accommodation body which is a thing containing a moisturizer; a pin hole detecting agent, The above-mentioned container accommodation body whose above-mentioned container accommodation body; and carrier which are the things containing a basic compound are what is chosen from a filter paper, crystalline cellulose, diatomaceous earth, talc, montmorillonite, bentonite, kaolinite, ethyl cellulose, and starch is provided.

[0019]According to this invention, the pin hole detecting agent for the above-mentioned plastic container accommodation body containing drugs making a carrier come to carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution containing a pH indicator is provided.

[0020]In addition, the above-mentioned pin hole detecting agent which is a thing containing a moisturizer according to this invention; above-mentioned pin hole detecting agent; and the carrier which are what contains a basic compound further, The above-mentioned pin hole detecting agent which is what is chosen from a filter paper, crystalline cellulose, diatomaceous earth, talc, montmorillonite, bentonite, kaolinite, ethyl cellulose, and starch is provided.

[0021]Based on having used the above-mentioned specific pin hole detecting agent, the plastic container accommodation body containing this invention drugs, Since it can inspect visually by the tone change of this pin hole detecting agent, the fall of GASUBARIA nature, for example, pinhole generating etc., of the packing material which constitutes this accommodation body etc., Deterioration of the stored drugs, especially the misuse of the drug solution in which the fall of a bicarbonate content and pH accompanying it rose in the bicarbonate containing chemical can be prevented beforehand.

[0022]And based on having the form which made the carrier carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution containing a pH indicator, the above-mentioned pin hole detecting agent, Unlike the carrier itself [this] and a liquefied form, it does not have mobility substantially, Therefore, it does not need to be enclosed and used for containers, such as a bag, and can use also with a form as it is, and so, there is no fear of delay of the carbon dioxide penetration with containers, such as the above-mentioned bag, and a break through of carbon dioxide can be detected promptly.

[0023]The pin hole detecting agent concerning this invention can be easily manufactured by easy operation in itself, and also has an advantage which ***** and also is easy to keep equipment special to the manufacture etc. excluding special drugs etc. in any way.

[0024]Unlike pH indicator developed previously, the above-mentioned pin hole detecting agent concerning this invention can be used also to container accommodation bodies, such as drugs other than a bicarbonate containing chemical, for example, the drugs etc. which deteriorate by oxygen, and is very valuable also from this point.

[0025]

[Mode for carrying out the invention]Hereafter, it explains in full detail per plastic container accommodation body containing this invention drugs.

[0026]The drugs which have a possibility of contacting oxygen and deteriorating in the drugs which can apply this invention, the drugs with which quality deteriorates by discharge of carbon dioxide,

or drug effect is lost, etc. are included. As the example, various transfusions, injections, for example, the high concentration amino acid transfusions containing tryptophan, lipid microsphere, an antibiotic preparation, etc. can be illustrated. What contains carbonate, such as bicarbonate, such as sodium bicarbonate and potassium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, as the above-mentioned drugs in this invention especially is preferred. These drugs are well known, for example as a dialysing fluid for artificial kidneys, antidote liquid, infusion solution, peritoneal dialysis fluid, root canal enlarging agent for dentistry, artificial cerebrospinal fluid, and organ preservation agent, an intraocular infusion solution, heart perfusate, myocardium protection liquid, peritoneal washing, etc. Although the bicarbonate concentration in particular in these drugs is not limited, it is common that it is usually in the range of M [about 0.01 to 1].

[0027]One typical bicarbonate containing chemical contains the electrolytic ion and reducing sugar of the following composition range, and may contain trace element ion, such as phosphoric acid ion, copper, zinc, in others.

Sodium ion 120 - 170 mEq/l potassium ion . As a plastic container which accommodates the 0 - 10 mEq/l calcium ion 2 - 5 mEq/l magnesium ion 0 - 3 mEq/l chloride-ion 100 - 150 mEq/l bicarbonate 15 - 40 mEq/l reducing sugar 0 - 10 w/v% above-mentioned drugs, Any of the container made from various plastics conventionally used for medical application may be sufficient. As an example of this plastic, polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, etc. can be illustrated, for example. The form of this container, a size, etc. can especially be suitably determined according to the kind etc. of drugs accommodated in this, and are not limited. Usually, generally usually it is a rectangle and a cylindrical shape, and the range of about 3l is used widely from about 20 ml, and, as for the inner capacity, it is preferred that this invention also adopts this form and a size.

[0028]The above-mentioned container can also be a publicly known bag made from a plastic which consists of at least two rooms which have a septum which can be open for free passage again. As the example, the thing of a description can be illustrated, for example to JP,S63-20550,B, JP,S63-17474,Y, JP,S63-309263,A, JP,H2-4671,A, etc.

[0029]Each packing material which has various kinds of GASUBARIA nature by which being conventionally used for this seed package is well known as a gas-barrier packing material can use. As the example, the thing of the construction material of extension vinylon (OV), an ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH), polyvinyl alcohol (PVA), etc. and the thing which consists of these multilayer films can be illustrated, for example. Gas is not penetrated [gas-barrier ** of this packing material and] strictly, The GASUBARIA nature should be just larger than that of the above-mentioned drug container, and also with the same construction material as the above-mentioned drug container, this can be used as a gas-barrier packing material said to this invention, when the thickness is large. As for the above-mentioned packing material, in especially this invention, it is desirable to have the transparency of the grade which discoloration of the pin hole detecting agent concerning this invention can inspect visually from the exterior.

[0030]The form of packing materials, such as this, the size, etc. should just be the form and the sizes which have sufficient space part which is not restricted especially considering the ability to accommodate the above-mentioned plastic container containing drugs as a premise, and can make between containers the gas atmosphere containing carbon dioxide after this accommodation. Generally, it is desirable that it is a size about the about 1.2 to 3 time capacity of the above-mentioned plastic container.

[0031]The method of enclosing with the above-mentioned space part the mixed gas which contains [1st] carbon dioxide, such as mixed gas of carbon dioxide and air and mixed gas of carbon dioxide and nitrogen gas, first, for example as a means for making the space part of the above-mentioned container and a packing material into carbon dioxide atmosphere is employable. In this method, the carbon dioxide gas concentration of the mixed gas used is suitably determined according to the kind etc. of drugs with which a plastic container is filled up. For example, when the solution which dissolved the sodium bicarbonate 70g in water for injection as the above-mentioned drugs, and set the whole quantity to 1 l. is chosen, The bicarbonate concentration of this solution is 833mM, and pH is 8.2, and in order to hold this value, it is good [pH] to make carbon dioxide gas concentration of the above-mentioned mixed gas atmosphere into about 40%.

[0032]When using a bicarbonate containing chemical as drugs in this invention, the bicarbonate concentration and pH, Since it is generally about 0.01-1M and 6.5 to about 8.6, the carbon dioxide partial pressure of the above-mentioned space part is good to usually be adjusted to the range of about 1 mmHg - 760mmHg, and it is preferred to choose the content ratio of the carbon dioxide in

the above-mentioned mixed gas according to this. What is necessary is just to make it the carbon dioxide enclosed with a space part become almost equal to the carbon dioxide partial pressure of a drug solution, when the pH of the drug solution after manufacture is within the limits of predetermined in more detail. Since the above-mentioned bicarbonate containing chemical is what emits carbon dioxide by decomposition of the bicarbonate, When setting the bicarbonate concentration of this drug solution as predetermined concentration beforehand higher than the original fitness value of a drug solution, carbon dioxide content gas cannot be enclosed with the above-mentioned space part, but ** can also make this space part a desired carbon dioxide atmosphere.

[0033]Subsequently, a means to enclose with the above-mentioned space part the carbon dioxide type-of-seasonal-prevalence oxygen absorbent which absorbs the oxygen gas which exists, for example in the above-mentioned space part as other means for making the space part of the above-mentioned container and a packing material into carbon dioxide atmosphere, and emits the carbon dioxide of the capacity of a fixed rate to this can be mentioned. as this carbon dioxide type-of-seasonal-prevalence oxygen absorbent — for example, "ageless G" by MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY INC. — and — said — "— ageless GM", the TOPPAN PRINTING CO. LTD. freshner C type, etc. can be illustrated.

[0034]The means which makes the restoration to the container of drugs, the sterilization, the package by a packing material, and space part according to this invention carbon dioxide atmosphere can follow the various means commonly used by manufacture of the usual parenteral solution, etc.

[0035]This invention makes it the indispensable requirement to arrange a still more specific pin hole detecting agent in the space part of the plastic container packed body containing drugs which carries out like the above and is prepared, and this invention also provides this pin hole detecting agent.

[0036]It is characterized by the above-mentioned this invention pin hole detecting agent making a carrier come to carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution containing a pH indicator, By arranging and using this for the space part of the container of the plastic container accommodation body containing this invention drugs, and a packing material, this can direct a break through of the carbon dioxide from this space part by a tone change.

[0037]The pH change of this invention detecting agent which happens by change (absorption, discharge) of the existence of carbon dioxide as a pH indicator used in this pin hole detecting agent can be chosen from various kinds of acid-base indicators which can be directed as a tone change. The color tone of this pH indicator has an acid color, when carbon dioxide exists, and when this gas leaks out, it changes to the basic color.

[0038]As an example of the above-mentioned pH indicator, for example m-cresol purple, thymol blue, Cresol red, phenolphthalein, bromothymol blue, Phenol Red, JIBUROMU phenol tetra bromine, Methylthymol Blue, Alizarin, a xylitol orange, bromo Phenol Red, Congo Red, sodium alizarin sulfonate, neutral red, aurin, an alpha-naphthol phthalein, the orange I, etc. can be illustrated. This can also use one sort independently and can also use two or more sorts together if needed. Especially among this etc., m-cresol purple (it discolors purple from yellow by pH 7.4–9.0), Thymol blue & cresol red (it discolors purple from yellow in the pH 8.3 neighborhood), phenolphthalein (it becomes red from colorlessness by pH 8.3–10.0), and Congo Red (it becomes red from blue by pH 3.0–5.0) are preferred.

[0039]The above-mentioned pH indicator is used with a solution form or an organic solvent solution form. As an organic solvent, partially aromatic solvents, such as ethanol, methanol, acetone, and this, can be used here, for example. In the case of the alkaline drugs of bicarbonate content drugs etc., the drugs especially accommodated in the plastic container accommodation body containing this invention drugs the pH indicator used for the above-mentioned pin hole detecting agent, It is desirable to be chosen from what is discolored in an alkali region (what colors in the basic color), and, also as for the above-mentioned solvent, it is desirable that it is what presents the alkalinity of the liquid of having melted the basic compound in water etc. Therefore, basification **** for making this pH indicator color in the basic color can be included in this invention pin hole detecting agent. As this basic compound, hydroxide of an alkaline metal or alkaline-earth metals, carbonate, a hydrogencarbonate, an phosphate, etc. are mentioned, for example. Hydrate salt may be sufficient as this and anhydrous salt may be sufficient as it. More specifically, sodium borate, sodium hydroxide, sodium carbonate, lithium hydroxide, sodium

bicarbonate, disodium hydrogenphosphate, barium hydroxide, magnesium hydroxide, etc. are mentioned. Also in this etc., sodium bicarbonate, disodium hydrogenphosphate, and sodium hydroxide are preferred. One of them can be independently used for basic compounds, such as this, and they can also use two or more sorts together.

[0040]Addition combination of the moisturizer can be carried out suitably at this invention pin hole detecting agent. Various kinds of things known better than before may be sufficient as this moisturizer. As the example, it is independent one sort, or two or more sorts can be mixed and glycerin, a polyethylene glycol, propylene glycol, etc. can be used, for example. Although the loadings in particular are not limited, they are good to be considered as the quantity used as the concentration to a 10% (it is below the same w/v%) grade in the solution usually prepared. Addition combination of this moisturizer is effective in water activity maintenance of the pin hole detecting agent obtained.

[0041]this invention pin hole detecting agent is prepared by making a carrier carry out impregnation maintenance of the solution or the organic solvent solution containing the above-mentioned pH indicator. The carrier used here can be suitably chosen on the assumption that it is what does not react to the carbon dioxide which the impregnation maintenance of the above-mentioned solution or the organic solvent solution can be carried out, and is absorbed by the pH indicator in it and a basic compound, and the pin hole detecting agent obtained further. More preferably, it is a near color white or white, and, as for this carrier, it is good that they are the thing which has the light color which does not bar visual inspection of discoloration of a pH indicator thru/or the moderate hygroscopicity which does not bar pH directions ability of a pH indicator thru/or a thing which can be held. As this carrier, a filter paper, crystalline cellulose, diatomaceous earth, talc, montmorillonite, bentonite, kaolinite, ethyl cellulose, polyvinyl alcohol, starch, etc. can be illustrated, for example.

[0042]Impregnation maintenance of the above-mentioned solution to this carrier or an organic solvent solution can be performed by only contacting both in accordance with a conventional method. Although the amount of impregnation maintenance in particular to the carrier of solution or an organic solvent solution is not limited, it is appropriate for it to usually be chosen out of about 5 to 30weight % of the range.

[0043]In this way, this invention pin hole detecting agent can be obtained. Each ingredient which constitutes this pin hole detecting agent comparatively (concentration), According to the kind of each ingredient to be used, pH of a detecting agent acquired, etc., it is determined suitably, Although not restricted in particular, it is usually appropriate that the solution or the organic solvent solution of the range about 0.001 to 1% (it is below the sameweight %) and a basic compound is chosen as for a pH indicator, and about 0.1 to 10% of range and a carrier are chosen from 3 to 95% of range to about 1 to 70% as for a moisturizer. As for especially the pin hole detecting agent obtained, it is preferred that the moisture content is about 0.3% or more of range.

[0044]this invention pin hole detecting agent which are prepared by carrying out like the above, Usually, have a solid state including almost illiquid paste state thru/or a semisolid-like form, or a powder form, and, so, unlike pH indicator which this invention persons developed previously, with a form as it is. That is, it does not seal hermetically in the cell made from a plastic, etc., but ** can also be arranged to the space part of the plastic container accommodation body containing this invention drugs, and can perform desired pinhole detection very promptly by this. That is, a powdered thing can be put into a suitable small bag, or can be fabricated in suitable form by press forming etc. so that powder may not become scattering, and it can be arranged to the space part of the plastic container containing this invention drugs. Since what has paste state thru/or a semisolid-like form is illiquid, it can be accommodated in the above-mentioned space part as it is. What has paste state forms, such as this, etc. can accommodate these in the small bag etc. which opened the suitable hole, for example, and can also arrange them to the space part of this invention accommodation body. Of course, this small bag does not have a risk of unlike a liquid, contents falling, coming out and soiling a product, either, even if breakage of this small bag, etc. take place by the fall in the time of manufacture of this invention products, and a transfer, etc., pressure in the case of loading, etc.

[0045]As for this small bag, when accommodating this invention pin hole detecting agent in a small bag suitable like the above and using it, it is good that it is a more desirable high product made from a plastic film of carbon dioxide permeability and transparency, etc. As the example, for example Polyethylene, polypropylene, cellophane, Laminate films, such as plastic films, such as

polyethylene terephthalate, and this. For example, the laminate film of polypropylene (outside) and polyethylene (inside), the laminate film of poly-4-methyl-1-pentene (outside) and polyethylene (inside), etc. can be illustrated. As a desirable example of use of the above-mentioned small bag, what opened one or more holes not less than about 50 micrometers in diameter in the above-mentioned film, for example can be illustrated.

[0046]The size of this small bag and the form just accommodate this invention pin hole detecting agent in this, and are not limited in particular. Usually, if the case of the plastic container of the size illustrated above is taken for an example, the size can be an about 1-5 cm by [outer size] about 1-5-cm saccate form.

[0047]In accordance with a conventional method, accommodation of this invention pin hole detecting agent to the above-mentioned small bag can be manufactured, can accommodate a pin hole detecting agent ingredient in this, for example using the method sealing machine of vertical mold 3, a vertical mold pillow packaging machine, a rotary packer, etc., and can depend it on the method of performing a seal continuously.

[0048]Since the tone change is a clear thing which can fully be inspected visually, this invention pin hole detecting agent is not usually indispensable in particular, but since it makes the tone change still clearer, it can also carry out addition combination of the suitable pigment suitably. For example, in a pin hole detecting agent using phenolphthalein colored red from colorlessness (white according to use of a white base material), a pinhole is detectable as discoloration to purple [blue] by adding a blue system pigment to this.

[0049]In arranging this invention pin hole detecting agent to a space part of a plastic container accommodation body containing drugs, A drug container and this invention pin hole detecting agent can only be performed by packing secondarily with a gas-barrier packing material together, and as long as a pin hole detecting agent can view the locating position from the outside also after a package by a secondary packaging material, there is no limitation in particular. In this way, this invention expected plastic container accommodation body containing drugs can be obtained.

[0050]One embodiment with the preferred this invention accommodation body is as being shown in an accompanying drawing (drawing 1). The plastic container 2 in which this enclosed a drug solution (content fluid, 1), and the packing material 3 which packs this container secondarily, It consists of this invention pin hole detecting agent 4 (a form accommodated in a small bag by a diagram is illustrated) arranged in a space part of the above-mentioned container 2 and the packing material 3, and this space part is made into carbon dioxide content atmosphere.

[0051]

[Working example]Hereafter, in order to explain this invention in more detail, the example of manufacture of a pin hole detecting agent is given, and, subsequently the working example of the plastic container accommodation body containing this invention drugs is given.

[0052]

[The example 1 of manufacture] Sodium carbonate solution was added to 20 mg of m-cresol purple 0.08%, it dissolved in it, the glycerin 10g was added, and it was referred to as 100mL. Toyo Roshi 1650 (mm [10] x 10 mm) was made to impregnate this liquid 0.06mL, the impregnated paper obtained was packed using the three-way-type sealing machine with low density polyethylene (thickness: 45 micrometers, size:15mmx15mm), and this invention pin hole detecting agent was manufactured.

[0053]

[The example 2 of manufacture] Sodium hydroxide solution was added to 20 mg of phenolphthalein 0.08%, it dissolved in it, the glycerin 10g was added, and it was referred to as 100mL. Toyo Roshi 1650 (mm [10] x 10 mm) was made to impregnate this liquid 0.06mL, the impregnated paper obtained was packed using the three-way-type sealing machine with low density polyethylene (thickness: 45 micrometers, size:15mmx15mm), and this invention pin hole detecting agent of the form containing a small bag was manufactured.

[0054]

[The example 3 of manufacture] Sodium hydroxide solution was added to 25 mg of thymol blue, and the mixture of 15 mg of cresol red 0.08%, it dissolved in them, the glycerin 10g was added, and it was referred to as 100mL. Toyo Roshi 1650 (mm [10] x 10 mm) was made to impregnate this liquid 0.06mL, the impregnated paper obtained was packed using the three-way-type sealing machine with low density polyethylene (thickness: 45 micrometers, size:15mmx15mm), and this invention pin hole detecting agent of the form containing a small bag was manufactured.

[0055]

[The example 4 of manufacture] Sodium bicarbonate solution was added to 2 mg of m-cresol purple 0.27%, it dissolved in it, the glycerin 10g was added, and it was referred to as 100mL. Toyo Roshi 1650 (mm [10] x 10 mm) was made to impregnate this liquid 0.06mL, the impregnated paper obtained was packed using the three-way-type sealing machine with low density polyethylene (thickness: 45 micrometers, size:15mmx15mm), and this invention pin hole detecting agent of the form containing a small bag was manufactured.

[0056]

[The example 5 of manufacture] Water was added to 20 mg of Congo Red, and it dissolved in it, and was referred to as 100mL. Toyo Roshi 1650 (mm [10] x 10 mm) is made to impregnate this liquid 0.06mL, A three-way-type sealing machine is used for the impregnated paper obtained, and it is perforated low density polyethylene (thickness: 45 micrometers). Size: It packed by what opened arbitrarily ten holes about 200 micrometers in diameter with 15 mm x 15 mm, and a hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and was considered as this invention pin hole detecting agent of the form containing a perforated small bag.

[0057]

[The example 6 of manufacture] Sodium carbonate solution was added to 20 mg of m-cresol purple 0.3%, and it dissolved in it, and was referred to as 100mL. 20 g of crystalline cellulose was made to impregnate this liquid 5mL, the impregnation thing obtained was tableted with the tableting machine, and this invention pin hole detecting agent of the tablet form (1 dose 0.5g) was manufactured.

[0058]

[The example 7 of manufacture] The glycerin 10 and 0.3% sodium carbonate solution were added to 20 mg of m-cresol purple, and it dissolved in it, and was referred to as 100mL. In addition, the gel object was prepared, having added and stirred PVA solution (PVA: hot water =2g:50mL) to this liquid 10mL, and stirring sodium-tetraborate (borax) saturated water solution 60mL gradually there. The acquired gel object 1g was packed with the three-way-type sealing machine with low density polyethylene (thickness: 45 micrometers, size:15mmx15mm), and this invention pin hole detecting agent was manufactured.

[0059]

[Work example 1]The product made from low density polyethylene (Ube Industries B-128H) 20mL plastic ampoules (average thickness: 0.6 mm) abacterially filled up with the 7% sodium bicarbonate injection prepared to pH 8.30, With the pin hole detecting agent obtained in the example 1 of manufacture. Polypropylene. (200 micrometers) / ethylene-vinylalcohol copolymer. During the blister packaging which consists of a bottom material fabricated from the lamination layer sheet of (100 micrometers) / polypropylene (200 micrometers), and a cover material which is the laminate films of PET (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (14 micrometers) / special polypropylene (40 micrometers), 50% of carbon dioxide and the mixed gas of 50% of air replaced and enclosed (space capacity 30mL), and the plastic container accommodation body containing this invention drugs was obtained.

[0060]Although the pin hole detecting agent was purple at the beginning of manufacture, 50 minutes afterward, it became yellow (normal color).

[0061]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material (blister packing material) of this invention accommodation body products manufactured above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and discoloration of the pin hole detecting agent was observed to it. As a result, the detecting agent became purple 8 hours afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 1.0%, and the pH of the drug solution was 8.40.

[0062]pH standards (purity test) of the Pharmacopoeia of Japan sodium bicarbonate injection are 7.9-8.6.

[0063]

[Work example 2]Product made from low density polyethylene (Ube Industries B-128H) 20mL plastic ampoules (average thickness: 0.6 mm) are abacterially filled up with the 7% sodium bicarbonate injection prepared to pH 8.3, The pin hole detecting agent obtained in the example 2 of manufacture with this, Polypropylene. (200 micrometers) / ethylene-vinylalcohol copolymer. During the blister packaging which consists of a bottom material fabricated from the lamination layer sheet of (100 micrometers) / polypropylene (200 micrometers), and a cover material which is the

laminate films of PET (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (14 micrometers) / special polypropylene (40 micrometers), 50% of carbon dioxide and the mixed gas of 50% of air replaced and enclosed (space capacity 30mL), and the plastic container accommodation body containing this invention medicine material was obtained.

[0064]Although the above-mentioned pin hole detecting agent was pink at first, it became colorlessness (normal color) 120 minutes after manufacture.

[0065]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material of this invention accommodation body products produced above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and the discoloration was observed to it. As a result, the pin hole detecting agent became pink 5 hours afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 2.5%, and the pH of the drug solution was 8.30.

[0066]

[Work example 3]Product plastic bag made from straight chain nature low density polyethylene 250mL (average thickness: 0.4 mm) is abacterially filled up with the 7% sodium bicarbonate injection prepared to pH 8.30, This thing and the pin hole detecting agent obtained in the example 4 of manufacture during the package which consists of a laminate film of PET (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (14 micrometers) / special polypropylene (40 micrometers), 50% of carbon dioxide and the mixed gas of 50% of air replaced and enclosed (space capacity 100mL), and the plastic container accommodation body containing this invention drugs was obtained.

[0067]Although the pin hole detecting agent was purple at first, it became yellow (normal color) 50 minutes afterward.

[0068]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material of this invention accommodation body products produced above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and the discoloration was observed to it. As a result, the pin hole detecting agent became purple 10 hours afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 1.0%, and the pH of the drug solution was 8.40.

[0069]

[Work example 4]Product plastic bag made from straight chain nature low density polyethylene 250mL (average thickness: 0.4 mm) is abacterially filled up with the 7% sodium bicarbonate injection prepared to pH 8.30, This thing and the pin hole detecting agent obtained in the example 5 of manufacture in the packing material which consists of a laminate film of PET (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (14 micrometers) / special polypropylene (40 micrometers), 50% of carbon dioxide and the mixed gas of 50% of air replaced and enclosed (space capacity 100mL), and the plastic container accommodation body containing this invention drugs was obtained.

[0070]Although the pin hole detecting agent was red at first, it became blue (normal color) 5 minutes afterward.

[0071]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material of this invention accommodation body products produced above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and the discoloration was observed to it. As a result, the pin hole detecting agent became red 20 minutes afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 1.0%, and the pH of the drug solution was 8.35.

[0072]

[Work example 5]Product made from low density polyethylene (Ube Industries B-128H) 20mL plastic ampoules (average thickness: 0.6 mm) are abacterially filled up with the 7% sodium bicarbonate injection prepared to pH 8.30, This thing and the carbon dioxide detecting agent obtained in the example 6 of manufacture, Polypropylene. (200 micrometers) / ethylene-vinyl ARUKO 1 RU copolymer. During the blister packaging which consists of a bottom material fabricated from the lamination layer sheet of (100 micrometers) / polypropylene (200 micrometers), and a cover material which is the laminate films of PET (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (14 micrometers) / special polypropylene (40 micrometers), 50% of carbon dioxide and the mixed gas of 50% of air replaced and enclosed (space capacity 30mL), and the plastic container accommodation body containing this invention medicine material was obtained.

[0073]Although the pin hole detecting agent was a red purple color at first, it became yellow (normal color) 2 minutes afterward.

[0074]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material of this invention accommodation body products produced above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and the discoloration was observed to it. As a result, the pin hole detecting agent became purple 5 minutes afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 1.0%, and the pH of the drug solution was 8.40.

[0075]

[Work example 6]The restoration blockade of the following drug solution was carried out, respectively, and hot water shower sterilization (pH:7.24 after sterilization and each ***** mixing) was carried out to each ** of the plastic bag made from polyethylene (thickness: about 260 micrometers) which consists of two rooms which have a septum which can be open for free passage. With the pin hole detecting agent which obtained this thing in the example 6 of manufacture, in the laminate film bag-making (secondary packaging material) of nylon (15 micrometers) / silicon-oxide vacuum evaporation polyethylene terephthalate (12 micrometers) / polyvinyl alcohol (12 micrometers) / polyethylene (60 micrometers), 10% of carbon dioxide and the mixed gas of 90% of air replaced and enclosed (space capacity 400mL), and the plastic container accommodation body containing this invention medicine material was obtained.

[Drug solution formula]

(The 1st room) The following ingredients in 300mL. sodium-chloride 7.15g potassium-chloride 0.13g sodium-bicarbonate the calcium chloride and 2 included -- the following ingredients are included in monohydrate 0.17g magnesium chloride, and 6 monohydrate 0.22g grape sugar 0.61g(2nd room) 700mL. Although a 1.94g potassium-dihydrogen-phosphate 0.15g pin hole detecting agent was purple at first, it became yellow (normal color) 5 minutes afterward.

[0076]The pinhole (a major axis of about 500 micrometers, about 50 micrometers of minor axes) was opened in the secondary packaging material of this invention accommodation body products produced above with the hypodermic needle (27G, TERUMO CORP., neo Russ), and the discoloration was observed to it. As a result, the pin hole detecting agent became purple 15 minutes afterward, the rate of carbon dioxide in the secondary package at this time was 1%, and pH after mixing of each ***** was 7.26.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is a schematic view showing one embodiment of the plastic container accommodation body containing this invention drugs.

[Explanations of letters or numerals]

1 Drug solution

2 Plastic container

3 Gas-barrier packing material

4 Pin hole detecting agent

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-279486

(P2000-279486A)

(43) 公開日 平成12年10月10日 (2000.10.10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 J 1/14		A 6 1 J 1/00	3 9 0 S 3 E 0 6 7
1/00	3 5 3		3 5 3
B 6 5 D 81/20		B 6 5 D 81/20	F

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平11-273570

(22) 出願日 平成11年9月28日 (1999.9.28)

(31) 優先権主張番号 特願平11-22566

(32) 優先日 平成11年1月29日 (1999.1.29)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72) 発明者 庄司 英克

徳島県板野郡北島町新喜来字二分1の10

(72) 発明者 岡 実

徳島県板野郡北島町江尻字松堂27の4

(72) 発明者 本田 浩

徳島県徳島市佐古四番町4の10

(72) 発明者 湯山 恒平

徳島県板野郡松茂町広島字北ハリ20-1

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤入りプラスチック容器収納体及びピンホール検知剤

(57) 【要約】

【課題】 薬剤入りプラスチック容器収納体の包装材にピンホールが発生してガスバリア性が低下する際、これを色調変化により目視確認可能とするピンホール検知剤及びこれを配置した上記収納体を提供。

【解決手段】 薬剤入りプラスチック容器をガスバリア性包装材で包装した収納体であって、上記容器と包装材との空間部を炭酸ガスを含むガス雰囲気とし且つ該空間部にpH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなるピンホール検知剤を配置したことを特徴とする薬剤入りプラスチック容器収納体及びこれに用いられるピンホール検知剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】薬剤入りプラスチック容器をガスバリア性包装材で包装した収納体であって、上記容器と包装材との空間部を炭酸ガスを含むガス雰囲気とし且つ該空間部に pH 指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなるピンホール検知剤を配置したことを特徴とする薬剤入りプラスチック容器収納体。

【請求項 2】薬剤が、重炭酸塩含有薬液である請求項 1 に記載の容器収納体。

【請求項 3】ピンホール検知剤が、更に保湿剤を含むものである請求項 1 に記載の容器収納体。

【請求項 4】ピンホール検知剤が、更に塩基性化合物を含むものである請求項 1 に記載の容器収納体。

【請求項 5】担体が、濾紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース及び澱粉から選ばれるものである請求項 1 に記載の容器収納体。

【請求項 6】pH 指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなることを特徴とする、請求項 1 に記載の薬剤入りプラスチック容器収納体のためのピンホール検知剤。

【請求項 7】更に保湿剤を含むものである請求項 6 に記載のピンホール検知剤。

【請求項 8】更に塩基性化合物を含むものである請求項 6 に記載のピンホール検知剤。

【請求項 9】担体が、濾紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース及び澱粉から選ばれるものである請求項 6 に記載のピンホール検知剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬液入りプラスチック容器をガスバリア性包装材で包装した収納体のためのピンホール検知剤及びこれを利用した上記収納体、より詳しくは、上記収納体の包装材にピンホールが発生してガスバリア性が消失乃至低下した際に、これを色調変化により収納体外部から容易に目視確認可能とするピンホール検知剤及びこれを利用した上記収納体に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素塩を含有する薬液は、例えばアシドーシスの是正等の目的で医薬品分野乃至治療分野において広く用いられている。かかる薬液は、専らガラス製アンプルやバイアルに充填した形で市販されていた。

【0003】一方、これまで輸液に用いられるプラスチック容器は、ガスバリア性が低く、これに上記炭酸水素塩含有薬液を充填して放置すると、薬液から発生する炭酸ガスが容易に容器外に漏出（揮散、放出）し、次第に薬液中の炭酸水素イオン含量が低下し、それに伴って薬液 pH が上昇し、惹いては薬液自体の効果を消滅させる

等の重大な問題点があった。そのため、かかる炭酸水素塩含有薬液を充填したプラスチック容器はこれまで実用化されていなかった。

【0004】最近、ガスバリア性の高い包装材で上記プラスチック容器を包装し、且つ該包装材と容器との空間部を炭酸ガスで置換して炭酸水素イオンの安定性を向上させる方法が開示された（例えば特開平 5-49675 号公報、特開平 5-261141 号公報、特開平 6-105905 号公報等参照）。

【0005】しかしながら、このようなガスバリア性包装材を利用しても、製造中、移送中等の衝撃や接触により包装材にピンホール等が発生する場合はしばしば認められ、かかる包装材のガスバリア性消失乃至低下によれば、次第にプラスチック容器内より炭酸ガスが漏出し、薬液中の炭酸水素イオン含量が低下し、それに伴い薬液 pH が上昇し、惹いては薬液自体の品質が低下乃至劣化し、失効する弊害は避けられないものであった。

【0006】上記弊害、殊に包装材のピンホール発生は、容易に確認できず、そのため、品質が劣化したり失効した薬液が誤って使用される危険性は回避できず、かかる薬液の使用は、単に期待した治療効果が得られないのみならず、pH の高い薬液を投与することによる副作用の発現等を惹起する懸念があり、従って、上記の如き薬液入りプラスチック容器収納体では、その利用時に上記ピンホール発生等について十分なチェックを行なう必要があった。

【0007】また、最近上記チェックを行なう必要のない、重炭酸塩含有薬液入りプラスチック容器収納体として、容器と包装材との空間部を炭酸ガスで置換すると共に、該空間部に脱酸素剤と酸素検知剤とを収容して、包装材のガスバリア性の低下を酸素検知剤によって確認する方法、即ち該空間部からの炭酸ガスの漏出に代わって、該空間部に侵入してくる酸素を検知して確認する方法が提案されている（例えば特開平 8-164185 号公報参照）。

【0008】しかしながら、この方法は、上記空間部に侵入する酸素を検知する方法であって、該空間部からの炭酸ガスの漏出を直接検知するものではない。そのため、予め該空間部を実質的に酸素の存在しないガス雰囲気とする必要があった。また、この方法では脱酸素剤と酸素検知剤との併用が必須である不利もあった。

【0009】重炭酸塩含有薬液に限らず、酸素により変質する薬液等の薬剤の収納においても、薬剤の変質防止のために、薬剤入り容器を包装材で包装する、いわゆる二重包装技術が知られている。かかる包装技術の場合も、容器と包装材との空間部を脱酸素状態にする工夫が開発されている（特開平 5-237162 号公報参照）。しかるに、かかる技術においても、ピンホール発生に対する対処は、考えられておらず、実際には前記した酸素検知剤等を封入せざるを得ないのが現状である。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、上記した従来の薬剤入りプラスチック容器収納体において、特にピンホール発生等によって生じる容器と包装材との空間部からの炭酸ガスの漏出を直接検知することができる手段及びこれを備えた上記収納体を提供することにある。

【0011】本願人は、上記目的より鋭意研究を重ねる過程において、以前に、密閉空間内では液中の炭酸水素イオン濃度と発生する炭酸ガス量とが平衡関係にあることを利用して、炭酸水素イオンを含有する液と pH 指示薬とを混合した pH インジケータを上記薬剤入りプラスチック容器収納体の空間部に配置するときには、包装材にピンホールが生じて炭酸ガスが漏出すると、上記平衡関係が崩れて、インジケータ液中の炭酸水素イオン濃度が低下し、これに伴って該液の pH が上昇し、この液 pH の上昇が pH 指示薬の色調変化としてとらえられることを見出し、かかる pH インジケータ及びこれを利用した重炭酸塩含有容器包装体に係る発明を完成した（WO97/48365号参照）。

【0012】この発明に係わる pH インジケータは、重炭酸塩含有薬液と同一の重炭酸塩水溶液を利用したことに基づいて、その pH 変化を色調変化として確認すれば、間接的に重炭酸塩含有薬液自体の pH 変化を確認することとなり、この点で、薬液の pH 変化をよく反映するものとして有用なものであった。

【0013】しかるに、上記 pH インジケータは、これが重炭酸塩含有薬液と同様に液体状とされていたため、実際の使用に当たっては、これを気密性の高いプラスチック製小袋等に充填封入して用いる必要があり、これに伴われる以下の欠点を有するものであった。

【0014】即ち、かかるプラスチック製小袋等は、上記液体を封入することができる気密性を有する必要がある反面、インジケータ自体の機能を十分に発揮し得るために炭酸ガス透過性を有する必要がある、かかる要件を満たすプラスチック製小袋等の使用によれば、その中に封入された pH インジケータの pH 変化は、容器と包装材との空間部の炭酸ガス濃度の変化にかなり遅れることとなり、ピンホール発生を速やかに検知することはできないものであった。

【0015】しかも、上記炭酸ガス透過性プラスチック製小袋に封入された液状形態の pH インジケータの利用は、該小袋自体のピンホール発生や、該インジケータを利用した包装体製品の製造、移送時等における落下、荷積みの際の圧迫等による該小袋の破損等によって、所望の pH 指示効果が失われたり、内溶液がこぼれ出して製品を汚す危険があった。また、該インジケータは、重炭酸水溶液を必須とするため、その保存には炭酸ガスが抜けないようにガスバリアー性の容器に保管する必要があった。

【0016】上記 pH インジケータに見られる課題をも解決するために、更に鋭意研究を重ねた結果、本発明者は、pH 指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させた保持体が、薬剤入りプラスチック容器収納体の空間部にこれを配置することによって、ピンホール発生等による包装材のガスバリアー性低下を速やかに目視確認（検知）可能とし、しかも、収納された薬剤や製品の汚染等のおそれのない、ピンホール検知剤として有用であることを見出した。更に該検知剤は炭酸ガスの揮散防止のためにガスバリアー性の容器に炭酸ガス雰囲気下で保管する等の煩わしさのないものであるとの知見を得た。またこの保持体が、重炭酸含有薬液に限らず、酸素により変質するおそれのある薬剤等を収容した容器の収納体に対しても同様にピンホール検知剤として利用できることも見出した。本発明は、これらの知見に基づいて完成されたものである。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、薬剤入りプラスチック容器をガスバリアー性包装材で包装した収納体であって、上記容器と包装材との空間部に炭酸ガスを含むガス雰囲気とし且つ該空間部に pH 指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなるピンホール検知剤を配置したことを特徴とする薬剤入りプラスチック容器収納体が提供される。

【0018】また、本発明によれば、薬剤が、炭酸水素ナトリウム水溶液である上記容器収納体；ピンホール検知剤が、更に保湿剤を含むものである上記容器収納体；ピンホール検知剤が、更に塩基性化合物を含むものである上記容器収納体；及び担体が、濾紙、結晶セルローズ、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルローズ及び澱粉から選ばれるものである上記容器収納体が提供される。

【0019】更に、本発明によれば、pH 指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなることを特徴とする、上記薬剤入りプラスチック容器収納体のためのピンホール検知剤が提供される。

【0020】加えて、本発明によれば、更に保湿剤を含むものである上記ピンホール検知剤；更に塩基性化合物を含むものである上記ピンホール検知剤；及び担体が、濾紙、結晶セルローズ、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルローズ及び澱粉から選ばれるものである上記ピンホール検知剤が提供される。

【0021】本発明薬剤入りプラスチック容器収納体は、上記特定のピンホール検知剤を利用したことに基づいて、該収納体を構成する包装材のガスバリアー性の低下、例えばピンホール発生等が、該ピンホール検知剤の色調変化によって目視確認できるので、収納した薬剤の変質、特に重炭酸塩含有薬液では炭酸水素イオン含量の低下とそれに伴う pH の上昇した薬液の誤用を未然に防

止することができる。

【0022】しかも、上記ピンホール検知剤は、pH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させた形態を有することに基づいて、該担体自体、液状形態とは異なって、流動性を実質的に有しておらず、従って、袋等の容器に封入して用いられる必要はなく、そのままの形態でも利用することができ、それ故、上記袋等の容器による炭酸ガス透過の遅延のおそれはなく、速やかに炭酸ガスの漏出を検知することができる。

【0023】また本発明に係わるピンホール検知剤は、それ自体、簡単な操作で容易に製造でき、何ら特殊な薬剤等を含まず、その製造に特別な装置等をも要さず、更に保管しやすい利点もある。

【0024】更に、本発明に係わる上記ピンホール検知剤は、先に開発したpHインジケータとは異なって、重炭酸塩含有薬液以外の薬剤、例えば酸素により変質する薬剤等の容器収納体に対しても利用できるものであり、この点からも非常に価値あるものである。

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体につき詳述する。

【0026】本発明を適用可能な薬剤には、酸素と接触して変質するおそれのある薬剤や、炭酸ガスの放出によって品質が劣化したり薬効が失われる薬剤等が包含される。その例としては、各種輸液剤や注射剤、例えばトリプトファンを含む高濃度アミノ酸輸液剤、脂肪乳剤、抗生物質製剤等を例示できる。特に、本発明における上記薬剤としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸塩や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩を含有するものが好ましい。かかる薬剤は、例えば人工腎臓用透析液、解毒剤液、輸液、腹膜透析液、歯科用根管拡大剤、人工髄液、臓器保存剤、眼内灌流液、心臓灌流液、心筋保護液、腹腔洗浄液等としてよく知られている。該薬剤における炭酸水素イオン濃度は、特に限定されるものではないが、通常約0.01~1Mの範囲にあるのが普通である。

【0027】代表的な一つの重炭酸塩含有薬液は、下記組成範囲の電解質イオン及び還元糖を含有しており、他にリン酸イオンや銅、亜鉛等の微量金属イオンを含んでいることがある。

ナトリウムイオン	120~170mEq/l
カリウムイオン	0~10mEq/l
カルシウムイオン	2~5mEq/l
マグネシウムイオン	0~3mEq/l
塩素イオン	100~150mEq/l
重炭酸イオン	15~40mEq/l
還元糖	0~10w/v%

上記薬剤を収容するプラスチック容器としては、従来より例えば医療用に用いられている各種プラスチック製の容器のいずれでもよい。該プラスチックの例としては、

例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル等を例示できる。該容器の形状、大きさ等は、これに収容される薬剤の種類等に応じて適宜決定でき特に限定されるものではない。通常一般には長方形や円筒形であるのが普通であり、その内容量は20ml程度から3l程度の範囲が汎用されており、本発明でもかかる形状、大きさを採用するのが好ましい。

【0028】上記容器は、また連通可能な隔壁を有する少なくとも2室からなる公知のプラスチック製バッグであることもできる。その例としては、例えば特公昭63-20550号公報、実公昭63-17474号公報、特開昭63-309263号公報、特開平2-4671号公報等に記載のものを例示することができる。

【0029】ガスバリア性包装材としては、この種包装に従来より用いられることよく知られている各種のガスバリア性を有する包装材がいずれも利用できる。その具体例としては、例えば延伸ビニロン(OV)、エチレンビニルアルコール共重合体(EVOH)、ポリビニルアルコール(PVA)等の材質のものやこれらの多層フィルムからなるものを例示することができる。尚、該包装材のガスバリア性は、厳密にガスを透過しないというものである必要はなく、そのガスバリア性が上記薬剤容器のそれよりも大きいものであればよく、これは上記薬剤容器と同一の材質でもその厚みが大きい場合には、本発明にいうガスバリア性包装材として利用できる。特に本発明において上記包装材は、本発明に係わるピンホール検知剤の変色が外部より目視確認できる程度の透明性を有するのが望ましい。

【0030】之等包装材の形状、大きさ等は上記薬剤入りプラスチック容器を収容できることを前提として特に制限されるものではなく、この収容後に容器との間を炭酸ガスを含むガス雰囲気とすることができる充分な空間部を有する形状、大きさであればよい。一般には、上記プラスチック容器の約1.2~3倍容量程度の大きさであるのが望ましい。

【0031】上記容器と包装材との空間部を炭酸ガス雰囲気とするための手段としては、例えばまず第1に炭酸ガスと空気との混合ガスや炭酸ガスと窒素ガスとの混合ガス等の炭酸ガスを含む混合ガスを上記空間部に封入する方法が採用できる。この方法において、用いられる混合ガスの炭酸ガス濃度は、プラスチック容器に充填される薬剤の種類等に応じて適宜決定される。例えば上記薬剤として炭酸水素ナトリウム70gを注射用水に溶解させて全量を1lとした水溶液を選ぶ場合、該水溶液の炭酸水素イオン濃度は833mMであり且つpHは8.2であり、この値を保持するためには、上記混合ガス雰囲気の炭酸ガス濃度を約40%程度とするのがよい。

【0032】本発明において薬剤として重炭酸塩含有薬液を利用する場合、その炭酸水素イオン濃度及びpH

は、一般に0.01~1M程度及び6.5~8.6程度であるため、上記空間部の炭酸ガス分圧は、通常約1mmHg~760mmHgの範囲に調整されるのがよく、これに応じて上記混合ガス中の炭酸ガスの含有比率を選択するのが好ましい。より詳しくは、製造後の薬液のpHが所定の範囲内にある場合には、空間部に封入する炭酸ガスは薬液の炭酸ガス分圧にほぼ等しくなるようにすればよい。尚、上記重炭酸塩含有薬液は、その炭酸水素イオンの分解によって炭酸ガスを放出するものであるため、該薬液の炭酸水素イオン濃度を薬液本来の適性値よりも予め高い所定の濃度に設定しておく場合には、上記空間部に炭酸ガス含有ガスを封入せずとも、該空間部を所望の炭酸ガス雰囲気とすることができる。

【0033】次いで、上記容器と包装材との空間部を炭酸ガス雰囲気とするための他の手段としては、例えば上記空間部に存在する酸素ガスを吸収してこれに対して一定割合の容積の炭酸ガスを放出する、炭酸ガス発生型酸素吸収剤を上記空間部に封入する手段を挙げることができる。この炭酸ガス発生型酸素吸収剤としては、例えば三菱瓦斯化学株式会社製「エージレスG」及び同「エ

【0034】本発明に従う、薬剤の容器への充填、滅菌、包装材による包装、空間部を炭酸ガス雰囲気とする手段等は、通常の注射液の製造等に慣用される各種手段に従うことができる。

【0035】本発明は、上記の如くして調製される薬剤入りプラスチック容器包装体の空間部に、更に、特定のピンホール検知剤を配置することをその必須の要件としており、本発明はかかるピンホール検知剤をも提供するものである。

【0036】上記本発明ピンホール検知剤は、pH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させてなることを特徴としており、これは本発明薬剤入りプラスチック容器収納体の容器と包装材との空間部にこれを配置して利用することによって、該空間部からの炭酸ガスの漏出を色調変化によって指示することができる。

【0037】該ピンホール検知剤において用いられるpH指示薬としては、炭酸ガスの存在の変化（吸収、放出）によって起こる本発明検知剤のpH変化を、色調変化として指示できる各種の酸・塩基指示薬から選択することができる。該pH指示薬の色調は、炭酸ガスが存在する場合には酸性色を有しており、該ガスが漏出した場合には塩基性色に変化する。

【0038】上記pH指示薬の例としては、例えばm-クレゾールパープル、チモールブルー、クレゾールレッド、フェノールフタレイン、プロモチモールブルー、フェノールレッド、ジブロムフェノールテトラブロム、メチルチモールブルー、アリザリン、キシリトールオレンジ、プロモフェノールレッド、コンゴーレッド、アリザ

リンスルホン酸ナトリウム、ニュートラルレッド、アウリン、 α -ナフトールフタレイン、オレンジI等を例示できる。之等は1種を単独で用いることもでき、また必要に応じて2種以上を併用することもできる。之等の内では特にm-クレゾールパープル（pH7.4~9.0で黄色から紫色に変色）、チモールブルー&クレゾールレッド（pH8.3付近で黄色から紫色に変色）、フェノールフタレイン（pH8.3~10.0で無色から赤色に変色）、コンゴーレッド（pH3.0~5.0で青色から赤色に変色）が好ましい。

【0039】上記pH指示薬は、水溶液形態又は有機溶媒溶液形態で用いられる。ここで有機溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、アセトン、之等の混合溶剤を使用することができる。特に本発明薬剤入りプラスチック容器収納体に収容される薬剤が重炭酸塩含有薬剤等のアルカリ性の薬剤の場合、上記ピンホール検知剤に利用されるpH指示薬は、アルカリ域で変色するもの（塩基性色に発色するもの）から選択されるのが望ましく、上記溶媒も例えば塩基性化合物を水に溶かした液等のアルカリ性を呈するものであるのが望ましい。従って、本発明ピンホール検知剤には、かかるpH指示薬を塩基性色に発色させるための、塩基性化合物を含ませることができる。該塩基性化合物としては、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩等が挙げられる。之等は含水塩でもよく、無水塩でもよい。より具体的には、ホウ酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。之等の中でも、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及び水酸化ナトリウムは好ましい。之等塩基性化合物は、その1種を単独で用いることができ、また2種以上を併用することもできる。

【0040】本発明ピンホール検知剤には、また適宜保湿剤を添加配合することができる。該保湿剤は、従来よりよく知られている各種のものでよい。その例としては、例えば、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等を1種単独で又は2種以上混合して用いることができる。その配合量は、特に限定されるものではないが、通常調製される溶液中に、10%（w/v%、以下同じ）程度迄の濃度となる量とされるのがよい。この保湿剤の添加配合は、得られるピンホール検知剤の水分活性保持に有効である。

【0041】本発明ピンホール検知剤は、上記pH指示薬を含む水溶液又は有機溶媒溶液を担体に含浸保持させることにより調製される。ここで用いられる担体は、上記水溶液又は有機溶媒溶液を含浸保持でき且つその中のpH指示薬及び塩基性化合物、更に得られるピンホール検知剤に吸収される炭酸ガスと反応しないものであることを前提として、適宜選択することができる。より好ま

しくは、該担体は、pH指示薬の変色の目視確認を妨げない淡色乃至白色又は白色に近い色であり、pH指示薬のpH指示能を妨げない適度の吸湿性を有しているもの乃至保持できるものであるのがよい。かかる担体としては、例えば濾紙、結晶セルロース、珪藻土、タルク、モンモリロナイト、ベントナイト、カオリナイト、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、澱粉等が例示できる。

【0042】該担体への上記水溶液又は有機溶媒溶液の含浸保持は、常法に従い単に両者を接触させることにより行ない得る。水溶液又は有機溶媒溶液の担体への含浸保持量は、特に限定されるものではないが、通常5〜30重量%程度の範囲から選ばれるのが適当である。

【0043】かくして、本発明ピンホール検知剤を得ることができる。該ピンホール検知剤を構成する各成分の割合（濃度）は、用いる各成分の種類や得られる検知剤のpH等に応じて適宜決定され、特に制限されるものではないが、通常、pH指示薬は0.001〜1%（重量%、以下同じ）程度の範囲、塩基性化合物の水溶液又は有機溶媒溶液は1〜70%程度まで、保湿剤は0.1〜10%程度の範囲、担体は3〜95%の範囲から選択されるのが適当である。特に、得られるピンホール検知剤は、その水分含量が0.3%程度以上の範囲であるのが好ましい。

【0044】上記の如くして調製される本発明ピンホール検知剤は、通常、殆ど流動性のないペースト状乃至半固体状形態或いは粉末形態を含む固体状を有しており、それ故、本発明者らが先に開発したpHインジケータとは異なって、そのままの形態で、即ちプラスチック製小容器等に封入せずとも本発明薬剤入りプラスチック容器収納体の空間部に配置することができ、これによって、非常に迅速に所望のピンホール検知を行なうことができる。即ち、粉末状のものは、粉末がバラバラにならないように適当な小袋に入れたり、プレス成形等によって適当な形状に成形して、本発明薬剤入りプラスチック容器の空間部に配置することができる。また、ペースト状乃至半固体状形態を有するものも、流動性がないので、そのまま上記空間部に収容することができる。之等ペースト状形態等を有するものは、また、これらを例えば適当な孔をあけた小袋等に収容して本発明収納体の空間部に配置することもできる。勿論、かかる小袋は、本発明製品の製造、移送時等における落下、荷積みの際の圧迫等によって該小袋の破損等が起っても、液体とは異なって内容物がこぼれ出て製品を汚す危険もない。

【0045】本発明ピンホール検知剤を、上記の如く適当な小袋に収容して利用する場合、該小袋は、より好ましくは炭酸ガス透過性及び透明性の高いプラスチックフィルム製等であるのがよい。その例としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、セロファン、ポリエチレンテレフタレート等のプラスチックフィルム及び之等の

ラミネートフィルム、例えばポリプロピレン（外側）とポリエチレン（内側）とのラミネートフィルム、ポリ-4-メチル-1-ペンテン（外側）とポリエチレン（内側）とのラミネートフィルム等を例示できる。上記小袋の好ましい使用例としては、例えば上記フィルムに直径約50μm以上の孔を1ヶ所以上あけたものを例示することができる。

【0046】かかる小袋の大きさ、形状は、これに本発明ピンホール検知剤が収容できればよく、特に限定されない。通常、前記に例示した大きさのプラスチック容器の場合を例にとれば、その大きさは、外寸縦約1〜5cm×横約1〜5cm袋状形態であることができる。

【0047】上記小袋への本発明ピンホール検知剤の収容は、常法に従って、例えば、縦型3方シール機、縦型ビロー包装機、ロータリーパッカー等を用いて、製袋し、これにピンホール検知剤成分を収容し、シールを連続して行なう方法によることができる。

【0048】尚、本発明ピンホール検知剤は、通常その色調変化が十分に目視確認できる鮮明なものであるため、特に必須ではないが、その色調変化をより一層鮮明なものとするため、適当な色素を適宜添加配合することもできる。例えば無色（白色基材の利用によれば白色）から赤色に変色するフェノールフタレインを利用したピンホール検知剤では、これに青色系色素を添加することによって、青色から紫色への変色としてピンホールを検出することができる。

【0049】本発明ピンホール検知剤を薬剤入りプラスチック容器収納体の空間部に配置するに当たっては、単に薬剤容器と本発明ピンホール検知剤とを一緒に、ガスバリア性包装材で二次包装することにより行うことができ、その配置位置は、ピンホール検知剤が二次包装材による包装後にも外部から目視できる限り特に限定はない。かくして、本発明所期の薬剤入りプラスチック容器収納体を得ることができる。

【0050】本発明収納体の好ましい一実施態様は、添付図面（図1）に示す通りである。これは薬剤（内容液、1）を封入したプラスチック容器2と、該容器を二次包装する包装材3と、上記容器2と包装材3との空間部に配置された本発明ピンホール検知剤4（図では小袋に収容した形態を例示している）とからなり、且つ該空間部は炭酸ガス含有雰囲気とされている。

【0051】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、ピンホール検知剤の製造例を挙げ、次いで本発明薬剤入りプラスチック容器収納体の実施例を挙げる。

【0052】

【製造例1】m-クレゾールパーブル20mgに0.08%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋濾紙1650（10mm×10mm）に含浸さ

せ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm）で包装して、本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0053】

【製造例2】フェノールフタレイン20mgに0.08%水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋濾紙1650（10mm \times 10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm）で包装して、小袋入り形態の本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0054】

【製造例3】チモールブルー25mg及びクレゾールレッド15mgの混合物に0.08%水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋濾紙1650（10mm \times 10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm）で包装して、小袋入り形態の本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0055】

【製造例4】m-クレゾールパープル2mgに0.27%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶解し、グリセリン10gを加えて100mLとした。この液0.06mLを東洋濾紙1650（10mm \times 10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm）で包装して、小袋入り形態の本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0056】

【製造例5】コンゴーレッド20mgに水を加えて溶解して100mLとした。この液0.06mLを東洋濾紙1650（10mm \times 10mm）に含浸させ、得られる含浸紙を三方シール機を用いて、有孔低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）で直径約200 μm の孔を任意に10ヶ所あけたもの）で包装して、有孔小袋入り形態の本発明ピンホール検知剤とした。

【0057】

【製造例6】m-クレゾールパープル20mgに0.3%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、100mLとした。この液5mLを結晶セルロース20gに含浸させ、得られる含浸物を打錠機により打錠して、錠剤形態（1錠0.5g）の本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0058】

【製造例7】m-クレゾールパープル20mgにグリセリン10及び0.3%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解し、100mLとした。この液10mLにPVA水溶

液（PVA：熱水＝2g：50mL）を加えて攪拌し、そこに徐々に四ホウ酸ナトリウム（ホウ砂）飽和水溶液60mLを攪拌しながら加えてゲル体を調製した。得られたゲル体1gを三方シール機により低密度ポリエチレン（厚さ：45 μm 、大きさ：15mm \times 15mm）で包装して、本発明ピンホール検知剤を製造した。

【0059】

【実施例1】pH8.30に調製した7%炭酸水素ナトリウム注射液を無菌的に充填した低密度ポリエチレン（宇部興産B-128H）製20mLプラスチックアンブル（平均厚み：0.6mm）を、製造例1で得たピンホール検知剤と共に、ポリプロピレン（200 μm ）／エチレンービニルアルコール共重合体（100 μm ）／ポリプロピレン（200 μm ）の積層シートから成形した底材とPET（12 μm ）／ポリビニルアルコール（14 μm ）／特殊ポリプロピレン（40 μm ）のラミネートフィルムである蓋材とからなるプリスター包装中に、炭酸ガス50%及び空気50%の混合ガスで置換して封入（空間容量30mL）して、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体を得た。

【0060】ピンホール検知剤は、製造当初紫色であったが、50分後には黄色（正常色）になった。

【0061】上記で製造した本発明収納体製品の二次包装材（プリスター包装材）に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500 μm 、短径約50 μm ）をあけて、ピンホール検知剤の変色を観察した。その結果、8時間後、検知剤は紫色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は1.0%であり、薬液のpHは8.40であった。

30 【0062】尚、日本薬局方炭酸水素ナトリウム注射液のpH規格（純度試験）は7.9～8.6である。

【0063】

【実施例2】pH8.3に調製した7%炭酸水素ナトリウム注射液を、低密度ポリエチレン（宇部興産B-128H）製20mLプラスチックアンブル（平均厚み：0.6mm）に無菌的に充填し、これと共に製造例2で得たピンホール検知剤を、ポリプロピレン（200 μm ）／エチレンービニルアルコール共重合体（100 μm ）／ポリプロピレン（200 μm ）の積層シートから成形した底材とPET（12 μm ）／ポリビニルアルコール（14 μm ）／特殊ポリプロピレン（40 μm ）のラミネートフィルムである蓋材とからなるプリスター包装中に、炭酸ガス50%及び空気50%の混合ガスで置換して封入（空間容量30mL）して、本発明薬材入りプラスチック容器収納体を得た。

【0064】上記ピンホール検知剤は最初ピンク色であったが、製造120分後に無色（正常色）になった。

【0065】上記で作製した本発明収納体製品の二次包装材に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500 μm 、短径約50 μm ）をあけて

その変色を観察した。その結果、5時間後、ピンホール検知剤はピンク色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は2.5%であり、薬液のpHは8.30であった。

【0066】

【実施例3】pH8.30に調製した7%炭酸水素ナトリウム注射液を、直鎖性低密度ポリエチレン製プラスチックバッグ250mL（平均厚み：0.4mm）に無菌的に充填し、このものと製造例4で得たピンホール検知剤とを、PET（12μm）／ポリビニルアルコール（14μm）／特殊ポリプロピレン（40μm）のラミネートフィルムからなる包装中に、炭酸ガス50%及び空気50%の混合ガスで置換して封入（空間容量100mL）して、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体を得た。

【0067】ピンホール検知剤は最初紫色であったが、50分後に黄色（正常色）になった。

【0068】上記で作製した本発明収納体製品の二次包装材に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500μm、短径約50μm）をあけてその変色を観察した。その結果、10時間後、ピンホール検知剤は紫色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は1.0%であり、薬液のpHは8.40であった。

【0069】

【実施例4】pH8.30に調製した7%炭酸水素ナトリウム注射液を、直鎖性低密度ポリエチレン製プラスチックバッグ250mL（平均厚み：0.4mm）に無菌的に充填し、このものと製造例5で得たピンホール検知剤とを、PET（12μm）／ポリビニルアルコール（14μm）／特殊ポリプロピレン（40μm）のラミネートフィルムからなる包装材中に、炭酸ガス50%及び空気50%の混合ガスで置換して封入（空間容量100mL）して、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体を得た。

【0070】ピンホール検知剤は最初赤色であったが、5分後に青色（正常色）になった。

【0071】上記で作製した本発明収納体製品の二次包装材に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500μm、短径約50μm）をあけてその変色を観察した。その結果、20分後、ピンホール検知剤は赤色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は1.0%であり、薬液のpHは8.35であった。

【0072】

【実施例5】pH8.30に調製した7%炭酸水素ナトリウム注射液を、低密度ポリエチレン（宇部興産B-128H）製20mLプラスチックアンプル（平均厚み：0.6mm）に無菌的に充填し、このものと製造例6で得た炭酸ガス検知剤とを、ポリプロピレン（200μm）／エチレン-ビニルアルコール共重合体（100μ

m）／ポリプロピレン（200μm）の積層シートから成形した底材とPET（12μm）／ポリビニルアルコール（14μm）／特殊ポリプロピレン（40μm）のラミネートフィルムである蓋材とからなるブリスター包装中に、炭酸ガス50%及び空気50%の混合ガスで置換して封入（空間容量30mL）して、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体を得た。

【0073】ピンホール検知剤は最初赤紫色であったが、2分後に黄色（正常色）になった。

10 【0074】上記で作製した本発明収納体製品の二次包装材に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500μm、短径約50μm）をあけてその変色を観察した。その結果、5分後、ピンホール検知剤は紫色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は1.0%であり、薬液のpHは8.40であった。

【0075】

【実施例6】連通可能な隔壁を有する2室からなるポリエチレン製プラスチックバッグ（厚み：約260μm）の各室にそれぞれ下記薬液を充填閉塞し、熱水シャワー滅菌（滅菌後、各室薬液混合後のpH：7.24）した。このものを製造例6で得たピンホール検知剤と共に、ナイロン（15μm）／酸化ケイ素蒸着ポリエチレンテレフタレート（12μm）／ポリビニルアルコール（12μm）／ポリエチレン（60μm）のラミネートフィルム製袋（二次包装材）中に、炭酸ガス10%及び空気90%の混合ガスで置換して封入（空間容量400mL）して、本発明薬剤入りプラスチック容器収納体を得た。

【薬液処方】

30 （第1室）300mL中に以下の成分を含む

塩化カルシウム・2水塩	0.17g
塩化マグネシウム・6水塩	0.22g
ブドウ糖	0.61g

（第2室）700mL中に以下の成分を含む

塩化ナトリウム	7.15g
塩化カリウム	0.13g
炭酸水素ナトリウム	1.94g
リン酸2水素カリウム	0.15g

40 ピンホール検知剤は最初紫色であったが、5分後に黄色（正常色）になった。

【0076】上記で作製した本発明収納体製品の二次包装材に、注射針（27G、テルモ社、ネオラス）でピンホール（長径約500μm、短径約50μm）をあけてその変色を観察した。その結果、15分後、ピンホール検知剤は紫色となり、このときの二次包装内の炭酸ガス率は1%であり、各室薬液の混合後のpHは7.26であった。

【図面の簡単な説明】

50 【図1】本発明薬剤入りプラスチック容器収納体の一実施態様を示す概略図である。

【符号の説明】

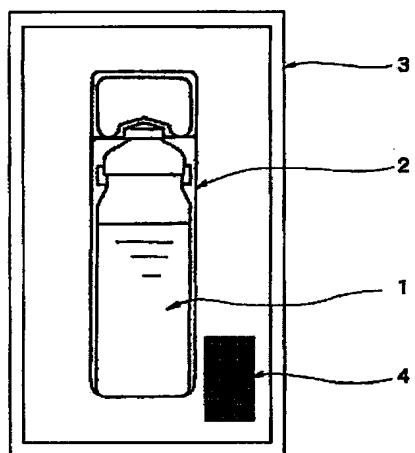
- 1 薬液
2 プラスチック容器

* 3 ガスバリア性包装材

4 ビンホール検知剤

*

【図1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 3E067 AA03 AB96 BA01B BA12C
BB14B BB14C CA04 EA06
EE47 FA04 FC01 GA19